



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.40.2019.MKZ

**Protokół nr 38/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 23 września 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:00.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 7 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Adam Maciejczyk
4. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Pasierski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Anetta Undas

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1), u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Bedrolite (cannabis flos bedrolite) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniu: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzsze, wada serca - stan po leczeniu kardiochirurgicznym.



5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum we wskazaniu sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.
6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną leuprolelinum we wskazaniach: ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma agressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy; ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma agressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy; ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma agressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy.
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniu: sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum we wskazaniu sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.
9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji streścił informacje o leku Opdivo (RDTL) w leczeniu chłoniaka Hodgkina – postać pierwotnie oporna, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

W ramach dyskusji, w której udział brali: Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk oraz Michał Myśliwiec dokonano zmian w treści zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie produktu leczniczego Bedrolite (import docelowy) w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Anna Cieślik oraz Michał Myśliwiec, po czym propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler.

W ramach dyskusji Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Janusz Szyndler oraz Adam Maciejczyk sformułowali końcową wersję stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (8 osób obecnych, Rafał Niżankowski nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji przedstawił podsumowanie raportu dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniu: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonekbrzusze, wada serca - stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

Propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Pasierski.

Prowadzący zgłosił uwagę do zapisu w treści zaproponowanego stanowiska, po jej uwzględnieniu zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Propozycję opinii dla substancji czynnej methotrexatum (off label cykliczny) przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Propozycję opinii dla substancji czynnej leuprolelinum (off label cykliczny) przedstawiła Anetta Undas.

Głos zabrali: Tomasz Pasierski i Michał Myśliwiec, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Propozycję opinii dla substancji czynnej azathioprinum (off label cykliczny) przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Propozycję opinii dla substancji czynnej cyclophosphamidum (off label cykliczny) przedstawiła Anna Gręziak.

Wobec braku głosów odmiennych, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia w dniach 21 października br.

**Ad 10.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 10:57.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 300/2019 z dnia 23 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml, we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna, u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.*

*Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma-HL) należy do dobrze rokujących nowotworów. Niemniej, u 10% z postaciami wczesną i 25–30% chorych z postaciami zaawansowaną, nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji (complete remission; CR) po leczeniu pierwszej linii. Przyczyną niepowodzenia najczęściej są nawroty choroby, a u około 5% chorych - pierwotna chemooporność. W Polsce, z ok. 2 300 chorych rocznie, u 450–500 standardowe leczenie pierwszoliniowe kończy się niepowodzeniem. Około 60–70% z tych chorych jest kandydatami do chemioterapii w wysokich dawkach, wspomaganą autologiczną transplantacją komórek układu krwiotwórczego (autologous hematopoietic cell transplantation; auto-HCT). Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia, 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych.*

*Z informacji przekazanych przez Ministra Zdrowia wynika, że wniosek dotyczy 64-letniego pacjenta, u którego zastosowano już 4 linie leczenia systemowego*



*i dodatkowo zdiagnozowano: przewlekłą chorobę nerek, chorobę niedokrwienną serca oraz nadciśnienie tętnicze.*

*Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r., nivolumab jest refundowany m. in. w ramach programu lekowego B.100. W ramach tego programu, do leczenia kwalifikowani są chorzy, u których stwierdzono obecność nawrotowego lub opornego na klasyczne leczenie chłoniaka Hodgkina, po auto-HSCT.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Analizę skuteczności leku oparto o jedno badanie I fazy, bez grupy kontrolnej (Ansell 2015), obejmujące populację szerszą niż wnioskowana. Dodatkowo, przedstawiono wyniki subpopulacji z badania, składającej się jedynie z trzech pacjentów, którzy nie mieli auto-HSCT. Jeden pacjent z tej subpopulacji miał wykonaną transplantację. Wnioskowanej populacji odpowiada jedynie dwoje pacjentów, u których odsetek odpowiedzi wyniósł 100%, wszyscy pacjenci uzyskali częściową odpowiedź na leczenie. Zakres przeżycia całkowitego wyniósł 32-55 tygodni (nie osiągnięto mediany).*

#### Bezpieczeństwo stosowania

*Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji leczonej nivolumabem, również tych, u których przeprowadzono SCT, tj. 23 pacjentów. W badaniu u 22 pacjentów (96%) raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego (AE). AEs w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 12 (52%) pacjentów. AEs związane z leczeniem wystąpiły u 78% pacjentów, a najczęstszymi zdarzeniami były wysypka i zmniejszona liczba płytek krwi. AEs związane z leczeniem w stopniu 3 raportowano u 5 (22%) pacjentów. Nie raportowano w stopniu 4 lub 5 AEs, związanych z leczeniem. Trzech pacjentów miało pojedyncze poważne AE związane z leczeniem (zapalenie trzustki w stopniu 3, zespół mielodysplastyczny w stopniu 3 oraz ból węzłów chłonnych w stopniu 2). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.*

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Możliwość uzyskania odpowiedzi na zastosowanie leczenia nivolumabem może dodatkowo, poza obiektywną poprawą stanu klinicznego pacjentki, stanowić dla części chorych podstawę do kwalifikacji pacjenta do leczenia z użyciem allotransplantacji komórek krwiotwórczych.*

*Ryzykiem zastosowania leczenia jest wystąpienie objawów ubocznych, z których większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu nivolumabu. Należy podkreślić, że większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się korzystna.*

### Konkurencyjność cenowa

Koszt wnioskowanej terapii wynosi ██████████ zł brutto w ciągu 3 miesięcy.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (nivolumab) zgodnie z wnioskiem wynosi ██████████ zł brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (nivolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████ zł brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Zdaniem dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii „prawdopodobna liczebność populacji docelowej to ok. 20 pacjentów w ciągu roku w skali kraju”. Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 20 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić ██████████ zł brutto.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, które wskazują na możliwości zastosowania pembrolizumabu, jako alternatywnej technologii medycznej. W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisano, że opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL, którzy nie mogą mieć HSCT z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii, jest użycie przeciwciał przeciwko PD-1, nivolumabu i pembrolizumabu. Europejskie wytyczne ESMO 2018 nie opisują wprost terapii u pacjentów z opornym HL z przeciwwskazaniami do auto-HSCT, wskazują natomiast na możliwość zastosowania przeciwciał przeciwko PD-1, nivolumabu i pembrolizumabu, które zostały zarejestrowane w leczeniu u pacjentów z nawrotem choroby, po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin.

### Główne argumenty decyzji

Finansowanie leczenia nivolumabem we wskazaniu chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Rada uważa za zasadne, głównie z powodu umożliwienia dostępu do tej terapii niewielkiej grupie chorych, którzy zostali wykluczeni z możliwości skorzystania z programu

lekowego B.100.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.72.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 19 września 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 82/2019 z dnia 23 września 2019 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu  
lecniczego zawierającego kannabinoidy  
Bedrolite (cannabis flos Bedrolite) we wskazaniu: padaczka  
lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności  
III lub kolejnej linii leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego zawierającego kannabinoidy Bedrolite (cannabis flos Bedrolite), susz, CBD 9% + THC <1%, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Bedrolite (Cannabis flos Bedrolite), susz, opakowanie á 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia.*

#### Dowody naukowe

##### *Problem zdrowotny*

*Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy zastosowanie leków przeciwpadaczkowych, w optymalnych dawkach, nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem: pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu.*

*Zespół Jacobsena (ICD-10: Q93.5) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną mutacją, polegającą na delecji terminalnego odcinka dłuższego ramienia chromosomu 11. Częstość zespołu szacuje się na 10 przypadków na milion urodzeń, co powoduje, że spełnia kryterium choroby ultra-rzadkiej. Do najczęstszych cech klinicznych należą: opóźnienie wzrostu przed i po urodzeniu, opóźnienie psychomotoryczne oraz charakterystyczna dysmorfia twarzy. Nieprawidłowa czynność płytek krwi, małopłytkowość lub pancytopenia*



są zwykle obecne od urodzenia. Często stwierdza się wady rozwojowe: serca, nerek, przewodu pokarmowego, narządów płciowych, ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu. Około 20% dzieci umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia, najczęściej w wyniku występujących wad serca oraz krwawień.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono badań specyficznie dotyczących leczenia lekoopornej padaczki w populacji pacjentów z zespołem Jacobsena. Natomiast skuteczność kannabidiolu w leczeniu lekoopornej padaczki, w tym w przebiegu zespołu Dravet oraz Lennox-Gastauta, przedstawiono w przeglądzie systematycznym Chen 2019. Oparty jest na danych pochodzących z randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badań GWPCARE 1, 3 i 4., do których włączano pacjentów w wieku od 1 do 30 lat. W badaniach wykazano, że stosowanie kannabidiolu, w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych. Dodatkowo, do przeglądu Chen 2019 włączono 4 prospektywne, wieloośrodkowe badania: bez zaślepienia, 2 prospektywne, jednoośrodkowe badanie bez zaślepienia i 1 wieloośrodkowy opis przypadków, w których oceniano efektywność kliniczną kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej (Devinsky 2016, 2017; Szaflarski 2018; Rosenberg 2017; Gofshteyn 2017; Hess 2016). W wymienionych badaniach, zastosowanie kannabidiolu u pacjentów z lekooporną padaczką wiązało się z redukcją częstości napadów (o ponad 50%) u około 35-50% leczonych pacjentów.

Inne przeglądy systematyczne (Wong 2017, Gloss 2014, Barnes 2016), dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki lekoopornej, również wskazują, że kannabinoidy wykazują korzystny efekt w leczeniu napadów padaczkowych o różnej etiologii, w tym w lekoopornej padaczce. Jednakże badania włączone do wyżej wymienionych przeglądów w większości były niskiej jakości.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości pacjentów leczonych kannabidiolem (u ponad 85% pacjentów), jednakże zazwyczaj miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Poważne działania niepożądane były rzadsze i najczęściej obejmowały zaburzenia czynności wątroby, senność i letarg. Należy jednak zauważyć, że brakuje danych dotyczących długoterminowego stosowania kannabinoidów, w szczególności w aspekcie wpływu na funkcje poznawcze oraz zachowanie.

#### *Rekomendacje kliniczne i refundacyjne*

Wytyczne kliniczne AES 2019 wskazują, że kannabidiol jest umiarkowanie skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi, zarówno w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta (LGS), jak i zespołu Dravet. Wytyczne

TGA 2017 wskazują, że leczenie padaczki wyciągami z konopi leczniczych lub kannabinoidów może być zalecane tylko jako leczenie wspomagające w przypadku, gdy wypróbowano konwencjonalne metody leczenia, które okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pacjenta. TGA zaleca także, aby rola kannabidiolu w leczeniu była terapią wspomagającą w padaczce lekoopornej, w której nie udało się uzyskać właściwej kontroli napadów przy pomocy czterech lub pięciu innych leków przeciwpadaczkowych.

W zaleceniach SIGN 2015 (zrewidowanych w 2018 r.), dot. leczenia padaczki u osób dorosłych, przedstawiono informację, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania kannabinoidów w leczeniu padaczki. Australian National Council on Drugs 2014 wskazują, że kannabinoidy mogą mieć potencjalne działanie przeciwdrgawkowe, ale badania kliniczne w tym zakresie są w fazie wstępnej bądź też wyniki tych badań są niejednoznaczne.

Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne CVZ 2017 i PHARMAC 2015 – dot. stosowania preparatu Sativex w terapii opornej na leczenie padaczki. Zdaniem krajowego eksperta klinicznego poproszonego o opinię, nie ma uzasadnienia do stosowania preparatu Bedrolite we wnioskowanym wskazaniu.

#### Problem ekonomiczny

Z otrzymanych od Ministra Zdrowia danych wynika, że w latach 2016-2019 (niepełne dane za rok 2019, do lipca) zrefundowano łącznie 1 293 opakowań preparatu Bedrolite, za łączną kwotę ponad 186 tys. zł netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet oraz wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna. Brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Jacobsena, za wyjątkiem przedmiotowej sprawy. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt poniesiony na refundację jednego opakowania, zawierającego 5 g suszu, wynosi ok. 145 zł netto. Nie są dostępne wystarczające dane, umożliwiające precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji, stosującej preparat w zespole Jacobsena, jednakże niska częstość występowania choroby wskazuje, że będzie ona niewielka. Roczny koszt stosowania produktu Bedrolite u 1 pacjenta wyniesie około 3,1 tys. zł.

#### Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne obecnie dowody naukowe są słabej jakości, ale wskazują na zasadność zastosowania kannabidiolu w leczeniu padaczki lekoopornej. Opublikowane badania potwierdzają jego umiarkowaną skuteczność, przy akceptowanym profilu działań niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że w badaniach stosowany był kannabidiol w ściśle zdefiniowanej

*dawce lub w postaci tradycyjnej formy recepturowej, w której uzyskanie powtarzalnej zawartości kannabidiolu jest trudne, co znacznie utrudnia porównywanie wyników badań. Brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego preparatu Bedrolite (1%>THC, 9% - CBD). Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność w stosunku statusu rejestracyjnego produktu Bedrolite, jako produktu leczniczego, a także brak spełnienia wymagań, określonych w art. 24 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225), dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, istnieją wątpliwości, co do formalnej możliwości refundowania produktów zawierających kannabinoidy w ramach procedury importu docelowego.*

*Jednakże, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki dotychczasowych badań, słabe pozytywne rekomendacje naukowe, akceptowalny profil bezpieczeństwa, bardzo rzadkie występowanie zespołu Jacobsena, niewielkie obciążenie budżetowe, a także fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy sytuacji, gdy wykorzystano standardowe metody terapii (po niepowodzeniu III linii leczenia), Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.*

**Uwaga Rady:**

*Rada zwraca uwagę na formalne ograniczenia dot. możliwości wydania przez nią opinii w stosunku do „produktu leczniczego” – Bedrolite takim produktem nie jest.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.12.2019 „Bedrolite (produkt zawierający kannabinoidy) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia”, data ukończenia: 18 września 2019 r. oraz erraty do opracowania OT.4331.12.2019 z dnia 20.09.2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 83/2019 z dnia 23 września 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Lipistart, proszek, puszka à 400 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym są to ultrarządki choroby, w których zalecane jest niskie spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT).*

*Produkt Lipistart jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zaburzeń, w których zalecane jest wysokie spożycie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) oraz niskie spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT). Lipistart zawiera kompletny zestaw składników odżywczych.*

##### Dowody naukowe

*W ramach przeglądu systematycznego, dla wskazania deficyt VLCAD i LCHAD odnaleziono 1 badanie kliniczne I fazy, dotyczące pacjentów stosujących produkt Lipistart i Monogen. Do analizy włączono również 4 opisy przypadków skutecznie leczonych omawianym preparatem.*

*Nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryterium włączenia do analizy dla deficytu CPT1.*

*Jedno retrospektywne badanie wskazuje na skuteczność preparatu u niemowląt z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej (łac. chylothorax) oraz chłonkobrzuszem (ang. chylous ascites) (Bellini 2012) oraz jedno retrospektywne badanie u pacjentów z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej. Ze względu na fakt, iż w badaniu Bellini 2012 jedynie u nieznaczonej części pacjentów wystąpiło*



*chłonnokbrzusze, do analizy włączono 2 opisy przypadków, w których dzieciom podawano podobny preparat (Monogen).*

*Problem ekonomiczny*

*Problem będzie dotyczył 17 do 158 chorych, a koszt leczenia preparatem żywieniowym Lipistart wyniesie od 200 tys. do 2 mln rocznie.*

*Główne argumenty decyzji*

- *Dobre podstawy patofizjologiczne stosowania preparatu żywieniowego Lipistart,*
- *Wytyczne Towarzystw Naukowych,*
- *Wcześniejsze pozytywne stanowiska Rady.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.14.2019 „Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnokbrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym”. Data ukończenia: 18 września 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 301/2019 z dnia 23 września 2019 roku

w sprawie substancji czynnej methotrexatum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza i ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

#### Uzasadnienie

*Sarkoidoza jest chorobą ogólnoustrojową, która w przypadku zajęcia wielu narządów może stanowić zagrożenie życia. W przypadku oporności na leczenie glikokortykosteroidami lub konieczności zmniejszenia ich dawek, może istnieć potrzeba zastosowania, między innymi, metotreksatu.*

*W Opinii nr 334/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku, Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wniosek o objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

*W porównaniu do poprzedniej opinii Rady Przejrzystości, nie odnaleziono nowych rekomendacji towarzystw naukowych, dotyczących postępowania w wyżej wymienionych wskazaniach klinicznych, zaś wyniki nielicznych nowych badań naukowych potwierdzają zasadność stosowania metotreksatu w tych wskazaniach.*

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu



nr: OT.434.56.2016 „Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18 września 2018 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnej leuprolelinum we wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną leuprolelinum we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

- *ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy;*
- *ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy;*
- *ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy.*

#### Uzasadnienie

*Leuprorelina (syntetyczny analog hormonu uwalniającego gonadotropinę, gonadoliberyny [GnRH]) została pozytywnie zaopiniowana w tych wskazaniach przez Radę Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2016).*

*Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia agresywnych naczyniakośluzaków (ang. aggressive angiomyxoma) lub mięsaków podścieliskowych macicy (ang. endometrial stromal sarcoma) u kobiet. Typowa terapia hormonalna w tych nowotworach obejmuje inhibitory aromatazy, które są preferowaną grupą leków, a także octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu. Alternatywną opcją terapii hormonalnej są analogi GnRH. Ta grupa leków, do której należy leuprorelina jest od dawna stosowana w przypadku postępowania oszczędzającego płodność lub jako terapię paliatywną w leczeniu agresywnych naczyniakośluzaków lub mięsaków podścieliskowych macicy.*

*Dotąd nie przeprowadzono badań z randomizacją i grupą kontrolną o dużej wiarygodności oceniających skuteczność leuproreliny w leczeniu agresywnych naczyniakośluzaków lub mięsaków podścieliskowych macicy, a dostępne dane na ten temat są niewielkie i obejmują retrospektywne serie przypadków (Fuca*



et al. 2019) i opisy przypadków. Dane te wskazują na niewielką aktywność przeciwnowotworową leuproreliny. Opierając się na danych z piśmiennictwa i rekomendacjach towarzystw naukowych i opiniach ekspertów można uznać, że leuprorelina ma niewielką skuteczność w leczeniu naczyniakośluzaków.

W porównaniu do poprzedniej opinii Rady Przejrzystości, odnaleziono nowe rekomendacje, w tym ESMO z 2018 roku, które odnoszą się do analogów gonadoliberyny w leczeniu agresywnych naczyniakośluzaków lub mięsaków podścieliskowych macicy. Wytyczne ESMO wskazują na możliwość zastosowania terapii hormonalnej z użyciem analogu gonadoliberyny, jako alternatywnej opcji leczenia zwłaszcza u pacjentów z chorobą niskiego stopnia, nieinwazyjną, w przypadku pacjentów chcących zachować swoją płodność, w przypadkach nieresekcyjnych lub w nawrotach choroby. Eksperti ESMO podają, że badania retrospektywne pokazywały zmniejszenie nawrotów nowotworu, choć w zaawansowanych stadiach choroby wrażliwość agresywnych naczyniakośluzaków na hormony jest niewielka, ale terapia hormonalna jest uznawana za skuteczną u chorych z przerzutami o niskim stopniu złośliwości [kategoria V, B]. W zaleceniach NCCN z 2018 także sugeruje się możliwość zastosowania analogu GnRH jako alternatywę dla inhibitorów aromatozy lub innych leków hormonalnych w tym wskazaniu (zalecenie 2B). Zalecenia nie wymieniają jednak leuproreliny, odnosząc się do całej grupy leków jaką są analogi GnRH. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii nie uległy zmianie od 2016 roku, gdy opracowano wcześniejszą opinię Rady.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, nie znaleziono nowych danych sugerujących istotne nowe działania niepożądane leuproreliny.

Aktualne zalecenia towarzystw naukowych i wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na możliwe korzyści ze stosowania leuproreliny w ww. wskazaniach odmiennych od tych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zatem Rada Przejrzystości podtrzymuje wcześniejszą opinię.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.4321.49.2019 „Leuprorelina (Lucrin Depot) we wskazaniach: ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxomaagressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy; ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma agressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy; ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka

(angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy; innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18 września 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 303/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnej azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

#### **Uzasadnienie**

*Wymieniona substancja czynna była wielokrotnie pozytywnie opiniowana przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. substancji czynnej. Sarkoidoza jest chorobą ogólnoustrojową, która w przypadku zajęcia wielu narządów może stanowić zagrożenie życia. W przypadku oporności na leczenie glikokortykosteroidami lub konieczności zmniejszenia ich dawek może istnieć potrzeba zastosowania metotreksatu lub azatiopryny.*

*Ziarniniakowe choroby płuc są niejednorodną grupą, ale standardowym postępowaniem jest leczenie immunosupresyjne, a azatiopryna jest stosowana zarówno w celu uzyskania, jak i podtrzymania remisji. Użyteczność kliniczną azatiopryny we wnioskowanych wskazaniach potwierdzają również wyniki badań (Goljan-Geremek 2014, Vizek 2015, Puechal 2016) oraz opinia ekspertów. W porównaniu do poprzedniej opinii Rady Przejrzystości, nie odnaleziono żadnej nowej rekomendacji towarzystw naukowych, a dotychczasowe potwierdzały zasadność stosowania azatiopryny we wnioskowanych wskazaniach, w przypadku nieskuteczności lub konieczności zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Azatiopryna może być również użyteczna klinicznie w leczeniu śródmiąższowych zapaleń płuc, jednak innych niż idiopatyczne włóknienie płuc, w którym jest bezwzględnie przeciwwskazana (Raghu G i wsp. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 332/2016z dnia 21 listopada 2016r.). W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, podkreślić należy, że EMA w 2016 r., w treści informacji o produkcie zawierającym azatioprynę, wskazała na ryzyko mutagenności i nowotworzenia. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie*



*kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną, w zakresie wskazań do stosowania i sposobu podawania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.434.56.2016 „Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18 września 2018 r.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.50.2019 „Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18.09.2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 304/2019 z dnia 23 września 2019 roku

w sprawie substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

#### Uzasadnienie

*Sarkoidoza jest chorobą ogólnoustrojową, która w przypadku zajęcia wielu narządów może stanowić zagrożenie życia. Przyczyną zgonu z powodu sarkoidozy jest najczęściej postępująca niewydolność oddechowa, zajęcie OUN lub serca.*

*W przypadku oporności na leczenie glikokortykosteroidami lub konieczności zmniejszenia ich dawek, może istnieć potrzeba zastosowania metotreksatu lub azatiopryny, a wyjątkowo również cyklofosfamidu.*

*Cyklofosfamid może być również użyteczny w leczeniu śródmiąższowych zapaleń płuc, jednak innych niż idiopatyczne włóknienie płuc, w którym jest bezwzględnie przeciwwskazany (Raghu G i wsp. 2015 - Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 332/2016z dnia 21 listopada 2016 r.).*

*W porównaniu do poprzedniej opinii Rady Przejrzystości, nie odnaleziono nowych rekomendacji towarzystw naukowych, zaś dotychczasowe potwierdzały zasadność stosowania cyklofosfamidu we wnioskowanych wskazaniach, w przypadku nieskuteczności lub konieczności zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów.*

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:



1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.434.56.2016 „Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18 września 2018 r.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.50.2019 „Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 18.09.2019 r.